

# 粥状動脈硬化、血管リモデリング、腹部大動脈瘤形成における血管内皮 NF- $\kappa$ B 経路の重要性についての解明

著者	斎藤 徳郎
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第2779号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/51013">http://hdl.handle.net/10097/51013</a>



おける内膜肥厚の進展が著明に抑制された。さらに、ApoE 欠損マウスにアンジオテンシン II を負荷することにより腹部大動脈瘤を発症させる腹部大動脈瘤発症モデルを用いて、血管内皮細胞 NF- $\kappa$ B 経路の役割を検討した。E - DN $\kappa$ B;ApoE 欠損マウスでは、血管の炎症が有意に抑えられ、さらに MMPs の活性化や発現が抑制され、腹部大動脈瘤の形成が著明に抑制された。

**結論：**血管内皮における NF- $\kappa$ B 経路の遮断により、粥状動脈硬化の発症進展や血管リモデリング、腹部大動脈瘤の発症進展を抑制することができた。今回の私の研究により、粥状動脈硬化、さらには血管リモデリング、腹部大動脈瘤形成の機序として、NF- $\kappa$ B 経路を介した血管内皮の重要性が証明された。そして、この血管内皮細胞における NF- $\kappa$ B 経路は、心血管病や血管形成術後の再狭窄からの保護における新たな治療のターゲットとなり得る可能性が示された。

## 審査結果の要旨

博士論文題名..... 粥状動脈硬化、血管リモデリング、腹部大動脈瘤形成における血管内皮NF- $\kappa$ B経路の重要性についての解明

所属専攻・分野名 ..... 内科学専攻・分子代謝病態学分野.....

氏名 ..... 齋藤 徳郎.....

目的：全身の血管、循環機能の恒常性維持に血管内皮は必須である。また、転写因子であるNF- $\kappa$ Bは、炎症や酸化ストレス反応、細胞接着因子といった様々な遺伝子発現を調節している。そこで、血管内皮細胞におけるNF- $\kappa$ B経路を遮断することで、主に内膜、中膜での炎症反応により進展する粥状動脈硬化、さらには外膜、中膜の炎症反応によって引き起こされる血管リモデリング、腹部大動脈瘤の形成に対して血管内皮のNF- $\kappa$ B経路の役割について検討を行った。

方法、結果：血管内皮細胞におけるNF- $\kappa$ B経路を遮断するために、血管内皮特異的に dominant-negative form のI $\kappa$ B $\alpha$  蛋白を過剰発現させたトランスジェニックマウス（E-DNI $\kappa$ Bマウス）を作製した。このE-DNI $\kappa$ Bマウスを粥状動脈硬化発症モデルである apolipoproteinE (ApoE) 欠損マウスと交配させ、E-DNI $\kappa$ B:ApoE 欠損マウスを作製した。このマウスに6ヶ月間の高コレステロール食負荷を行ったところ、コントロール群のApoE欠損マウスと比較して、血管における炎症が抑制され、粥状動脈硬化の発症・進展が著明に抑制された。次に、血管リモデリングに対する血管内皮細胞NF- $\kappa$ B経路の役割を検討するため、大腿動脈にカフ留置を行なった。E-DNI $\kappa$ Bマウスでは、血管の炎症や平滑筋増殖因子の発現が有意に抑制され、カフ留置により引き起こされる大腿動脈における内膜肥厚の進展が著明に抑制された。さらに、ApoE欠損マウスにアンジオテンシンIIを負荷することにより腹部大動脈瘤を発症させる腹部大動脈瘤発症モデルを用いて、血管内皮細胞NF- $\kappa$ B経路の役割を検討した。E-DNI $\kappa$ B:ApoE欠損マウスでは、血管の炎症が有意に抑えられ、さらにMMPsの活性化や発現が抑制され、腹部大動脈瘤の形成が著明に抑制された。

結論：血管内皮におけるNF- $\kappa$ B経路の遮断により、粥状動脈硬化の発症進展や血管リモデリング、腹部大動脈瘤の発症進展を抑制することができた。今回の研究により、粥状動脈硬化、さらには血管リモデリング、腹部大動脈瘤形成の機序として、NF- $\kappa$ B経路を介した血管内皮の重要性が証明された。そして、この血管内皮細胞におけるNF- $\kappa$ B経路は、心血管病や血管形成術後の再狭窄からの保護における新たな治療のターゲットとなり得る可能性が示された。

今後、更なる研究を進めることによって、2型糖尿病の治療に貢献しうるものと考えられる。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。